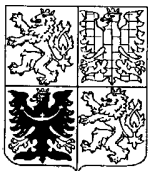


PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: 07.12.1999

(32) Datum podání prioritní přihlášky: 08.12.1998

(31) Číslo prioritní přihlášky: 1998/333206

(33) Země priority: NZ

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: 17.10.2001
(Věstník č. 10/2001)

(86) PCT číslo: PCT/CA99/01169

(87) PCT číslo zveřejnění: WO00/34314

(21) Číslo dokumentu:

2001 - 2013

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 K 5/062

A 61 K 38/05

A 61 P 9/12

(71) Přihlašovatel:

SHERMAN Bernard Charles, Willowdale, CA;

(72) Původce:

Sherman Bernard Charles, Willowdale, CA;

(74) Zástupce:

Nowaková Naděžda RNDr. CSc., Nad Ohradou 3, Praha
54, 13000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Pevný farmaceutický prostředek obsahující
quinapril hořčnatý a způsob jeho výroby**

(57) Anotace:

Stabilní pevné prostředky obsahující quinapril hořčnatý lze vyrobit použitím quinaprilu nebo jeho adiční soli s kyselinou, zreagováním quinaprilu nebo adiční soli s kyselinou s alkalickou hořčnatou sloučeninou v přítomnosti rozpouštědla tak, že se převede všechn nebo v podstatě všechn quinapril nebo adiční sůl s kyselinou na quinapril hořčnatý.

Pevný farmaceutický prostředek obsahující quinapril hořečnatý a způsob jeho výroby

Oblast techniky

Tento vynález se týká pevných farmaceutických prostředků obsahujících stabilní sůl quinaprilu, specificky hořečnatou sůl, quinapril hořečnatý.

Dosavadní stav techniky

Některé inhibitory ACE (enzymu konvertujícího angiotensin), které jsou užitečné jako antihypertensiva, jsou citlivé na degradaci cyklizací, hydrolýzou nebo oxidací. Mezi tyto inhibitory ACE patří enalapril, quinapril a moexipril a jejich adiční soli s kyselinami.

Enalapril a jeho adiční soli s kyselinami a jejich použití jako inhibitorů ACE je popsáno v USA patentu č. 4 374 829.

Quinapril a moexipril a jejich adiční soli s kyselinami jsou popsány v USA patentu č. 4 344 949.

V oblasti techniky jsou popsány různé způsoby zlepšení stability těchto sloučenin.

Enalapril a jeho adiční soli s kyselinami se snadněji stabilizují než quinapril a jeho adiční soli s kyselinami. V oblasti techniky tedy existují některé způsoby, které jsou uspokojivé pro stabilizaci enalaprilu a jeho adičních solí s kyselinami, ale nikoliv quinaprilu a jeho adičních solí s kyselinami.

USA patent č. 5 562 921 popisuje, že lze vyrobit stabilní tablety, které obsahují maleinát enalaprilu, omezením neaktivních složek používaných v tabletách na ty, o nichž bylo zjištěno, že nezpůsobují degradaci. Avšak protože quinapril a jeho adiční

solí s kyselinami jsou méně stabilní než maleinát enalaprilu, tento přístup nefunguje s quinaprilem a jeho adičními solemi s kyselinami.

USA patent č. 5 350 582 a USA patent č. 5 573 780 popisují, že stabilní tablety lze vyrobit zreagováním maleinátu enalaprilu s alkalickou sodnou sloučeninou, čímž se maleinát enalaprilu převede na enalapril sodný. O enalaprilu sodném bylo zjištěno, že je mnohem stabilnější než maleinát enalaprilu.

USA patent č. 4 830 853 popisuje, že jisté inhibitory ACE, a zvláště quinapril, mohou být stabilizovány vůči oxidaci a zabarvení zahrnutím kyseliny askorbové nebo askorbátu sodného do prostředku. Zdá se však, že tento přístup nestabilizuje quinapril nebo jeho adiční soli dostatečně pro to, aby to bylo komerčně užitečné, protože výrobky, které jsou v současné době na trhu, tento přístup nepoužívají.

Konečně USA patent č. 4 743 450 popisuje, že jisté inhibitory ACE, a zvláště quinapril a jeho adiční soli s kyselinami, mohou být stabilizovány vyrobením pevných prostředků, které jako stabilizátor obsahují alkalickou sloučeninu. Uvádí se, že výhodné jsou hořečnaté, vápenaté a sodné sloučeniny, nejvýhodnější je hořečnatá sloučenina. Všechny příklady v tomto patentu se týkají pevných dávkových forem obsahujících jako účinné léčivo hydrochlorid quinaprilu a jako stabilizátor uhličitán hořečnatý.

Existuje také publikace Gu a spol.: "Drug-Excipient Incompatibility Studies of the Dipeptide Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor, Moexipril Hydrochloride: Dry Powder vs Wet Granulation", *Pharm. Res.* 7(4), 370 až 383. Tato publikace popisuje, že hydrochlorid moexiprilu může být stabilizován vyrobením prostředků, které obsahují hydrochlorid moexiprilu a alkalické stabilizační činidlo vybrané z hydrogenuhličitanu sodného, uhličitanu sodného a uhličitanu vápenatého. Konstatuje se, že stabilizace se dosáhne pouze tehdy, jestliže prostředky se vyrobí způsobem granulace za mokra. V závěru této publikace se uvádí, že stabilizace existuje díky neutralizaci kyselého léčiva bazickým vehikulem na vnějším povrchu granulovaného materiálu. Rovněž se konstatuje, že je možné, že část moexiprilu byla převedena na

alkalické soli granulací. Zdá se tedy jasné, že Gu a spol. popisují, že pouze část (pokud vůbec nějaká) léčiva, a pouze část na vnějším povrchu granulí, může být převedena na alkalickou sůl a že stabilní produkt tedy pochází zcela nebo primárně nikoliv z konverze na alkalické soli, ale ze stabilizace hydrochloridu moexiprilu přítomností alkalické stabilizující sloučeniny v konečném produktu.

Gu a spol. jsou tedy v souladu s popisem USA patentu č. 4 743 450, který, jak bylo shora uvedeno, popisuje stabilní prostředky obsahující nestabilní léčivo stabilizované přítomností alkalické sloučeniny v konečném prostředku.

Tablety obsahující hydrochlorid quinaprilu jsou prodávány ve Spojených státech a jinde pod obchodním názvem Accupril^(R) společností Warner-Lambert Company. Popis těchto tablet ukazuje, že tablety obsahují hydrochlorid quinaprilu a uhličitán hořečnatý. To ukazuje, že tyto tablety jsou prostředky podle popisu USA patentu č. 4 743 450.

Existují jisté problémy, které souvisejí s popisem USA patentu č. 4 743 450. Zvláště:

1. Příklady z USA patentu č. 4 743 450 uvádějí poměr uhličitánu hořečnatého k hydrochloridu quinaprilu od asi 5,8 do asi 16,5 dílů hmotnostních, takže se zdá, že požadované množství hořečnaté sloučeniny je velké a podstatně přesahuje množství hydrochloridu quinaprilu.
2. Při použití přístupu podle USA patentu č. 4 743 450 je obtížné přesně regulovat přesné konečné složky v prostředku. Hydrochlorid quinaprilu a uhličitán hořečnatý mohou podléhat acido-bazické reakci. Je obtížné regulovat tento proces tak, aby při výrobě prostředku se zcela obešla tato acido-bazická reakce. Jestliže se postupuje podle popisu USA patentu č. 4 743 450, přesné složení konečného produktu je tedy nejisté a pravděpodobně proměnlivé.

Z hlediska předchozí oblasti techniky je předmětem předloženého vynálezu umožnit stabilní prostředek, obsahující sůl quinaprilu, který překonává tato omezení z předchozí oblasti techniky.

Podstata vynálezu

Bylo zjištěno, že hořčnatá sůl quinaprilu (tj. quinapril hořčnatý) je dostatečně stabilní, aby umožnil stabilní pevné prostředky bez přítomnosti alkalické stabilizující sloučeniny v konečném prostředku.

Bylo také zjištěno, že stabilní pevné prostředky obsahující quinapril hořčnatý se mohou vyrobit použitím quinaprilu nebo jeho adiční soli s kyselinou zreagováním quinaprilu nebo adiční soli s kyselinou s alkalickou hořčnatou sloučeninou tak, že se všechn nebo v podstatě všechn quinapril nebo adiční sůl s kyselinou převede na quinapril hořčnatý.

Jelikož účelem předloženého vynálezu je odstranit nestabilní quinapril nebo jeho adiční sůl s kyselinou a nahradit ho stabilním quinaprilem hořčnatým, bude tomu rozuměno tak, že "všechn nebo v podstatě všechn" v předcházejícím odstavci znamená, že zbývající množství quinaprilu nebo jeho adiční soli s kyselinou, jestliže nějaké existuje, bude natolik dostatečně nízké, že jakákoliv jeho degradace nebude podstatná pro stabilitu konečného produktu. "Všechn nebo v podstatě všechn" bude tedy chápán tak, že alespoň asi 80 % quinaprilu nebo jeho adiční soli je převedeno na quinapril hořčnatý, s výhodou alespoň 90 %, výhodněji alespoň 95 % a nejvýhodněji 100 % nebo fakticky 100 %.

Quinapril nebo jeho adiční sůl s kyselinou používané v tomto způsobu budou s výhodou znamenat hydrochlorid quinaprilu.

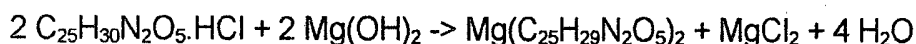
Alkalická hořčnatá sůl bude s výhodou znamenat hydroxid hořčnatý nebo hořčnatou sůl slabé kyseliny, jako je například uhličitán hořčnatý. Místo hydroxidu

hořečnatého se může použít oxid hořečnatý, jelikož oxid hořečnatý bude v přítomnosti vody převeden na hydroxid hořečnatý.

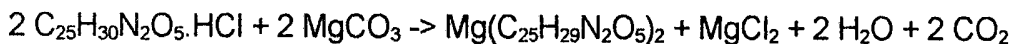
Molekulární vzorec hydrochloridu quinaprilu je $C_{25}H_{30}N_2O_5 \cdot HCl$, molekulová hmotnost je 475,0 g.

Molekulové rovnice pro převedení hydrochloridu quinaprilu na quinapril hořečnatý plus chlorid hořečnatý zreagováním hydroxidu hořečnatého a uhličitanu hořečnatého jsou následující:

1) Použitím hydroxidu hořečnatého:



2) Použitím uhličitanu hořečnatého:



Lze vidět, že úplná konverze hydrochloridu quinaprilu na quinapril hořečnatý a chlorid hořečnatý vyžaduje na každý mol (475 g) hydrochloridu quinaprilu následující minimální množství alkalické hořečnaté sloučeniny:

- i) jestliže se používá hydroxid hořečnatý jeden mol, což je 58,3 g, a
- ii) jestliže se používá uhličitan hořečnatý jeden mol, což je 84,3 g.

Jestliže se používá pouze minimální takto vypočtené množství alkalické hořečnaté sloučeniny, je možné, že reakce neproběhne úplně a ponechá něco quinaprilu nebo adiční soli s kyselinou nepřevedeno na quinapril hořečnatý. Je tedy výhodné použít nadbytečné množství alkalické hořečnaté sloučeniny, aby se napomohlo tomu, že reakce je úplná nebo v podstatě úplná.

Reakce, kterou se převádí quinapril nebo jeho adiční sůl s kyselinou na quinapril hořečnatý, nemůže být jednoduše provedena smícháním quinaprilu nebo adiční soli s kyselinou s alkalickou hořečnatou sloučeninou v suché formě. Je tedy nutné smíchat a zreagovat quinapril nebo adiční sůl s kyselinou a alkalickou hořečnatou sloučeninu pomocí rozpouštědla, kterým může být voda nebo organické rozpouštědlo nebo směs vody a organického rozpouštědla, a potom odpařit rozpouštědlo tak, aby se získala suchá látka. Rozpouštědlo bude s výhodou znamenat směs vody a organického rozpouštědla. Výhodným organickým rozpouštědlem je aceton. Po tom, co se rozpouštědlo odpaří, se získaný vysušený materiál dále zpracuje na dávkovou formu, jako je tableta nebo tobolka.

Tento způsob se může provádět několika různými způsoby, jak je uvedeno dále:

- i) Quinapril nebo adiční sůl s kyselinou a alkalická hořečnatá sloučenina se mohou spolu nechat zreagovat jejich přidáním do rozpouštědla a mícháním v kapalném stavu tak dlouho, dokud reakce není ukončena. Jak bylo shora uvedeno, rozpouštědlo může znamenat vodu nebo organické rozpouštědlo nebo směs vody a jednoho nebo více organických rozpouštědel. Rozpouštědlo může s výhodou znamenat směs vody a organického rozpouštědla, nejvýhodněji směs vody a acetonu. Množství rozpouštědla bude s výhodou takové, aby ho bylo dostatečně pro úplné rozpuštění výsledného quinaprilu hořečnatého, ale nikoliv nutně nadbytku alkalické hořečnaté sloučeniny za předpokladu, že se nějaký nadbytek používá. Jakmile je reakce ukončena, je nutné odpařit rozpouštědlo. To se provede například zfiltrováním kapaliny, aby se odstranila nadbytečná alkalická hořečnatá sloučenina, pokud nějaká existuje, a potom se vysuší rozprašováním. Výsledný suchý prášek bude směsí quinaprilu hořečnatého a hořečnaté soli kyseliny použité v adiční soli quinaprilu s kyselinou (tj. chlorid hořečnatý, jestliže byl použit hydrochlorid quinaprilu). Tento suchý prášek se pak může smíchat s jinými vhodnými vehikuly (tj. neaktivními složkami, jako je například laktosa). Tato směs se může dále zpracovat na pevné

prostředky, tj. vylisovat na tablety nebo použít pro naplnění dvoudílných tobolek z tvrdé želatiny.

- ii) Quinapril nebo adiční sůl s kyselinou a alkalická hořečnatá sloučenina se mohou nechat zreagovat v kapalném stavu tak, jako je shora uvedeno pod ad i). Místo odpaření rozpouštědla se však může použít omezující kapalina nebo suspenze pro granulování za mokra jiných vehikul a zvlhčená hmota se pak může vysušit, například v peci nebo v sušárně s fluidním ložem. Vysušená hmota se pak může vylisovat na tablety nebo použít pro naplnění do tobolek s přidáním nebo bez přidání dalších vehikul.
- iii) Quinapril nebo adiční sůl s kyselinou se může smíchat s jedním nebo více vehikuly, například laktosou, v suchém stavu a potom se suchá směs může granulovat za mokra s roztokem nebo suspenzí alkalické hořečnaté sloučeniny ve vhodném rozpouštědle, čímž se vytvoří zvlhčená hmota. Musí se použít dostatečné množství vhodného rozpouštědla a tato hmota se musí nechat vlhká po dostatečně dlouhou dobu, aby se umožnila reakce mezi quinaprilem nebo adiční solí s kyselinou a alkalickou hořečnatou sloučeninou tak, aby reakce byla úplná nebo v podstatě úplná před tím, než se rozpouštědlo odstraní sušením vlhké hmoty. Vlhká hmota se pak vysuší a tento vysušený materiál se pak může vylisovat na tablety nebo použít jako náplň pro tobolky s přidáním nebo bez přidání dalších vehikul.
- iv) Hořečnatá sloučenina se může smíchat s jinými vehikuly, například laktosou, v suchém stavu a potom se tato suchá směs může granulovat za mokra s roztokem nebo suspenzí quinaprilu nebo adiční solí s kyselinou ve vhodném rozpouštědle, čímž se vytvoří vlhká hmota. Opět se musí použít dostatečné množství vhodného rozpouštědla a tato hmota se musí nechat vlhká po dostatečně dlouhou dobu, aby se umožnila reakce mezi quinaprilem nebo adiční solí s kyselinou a alkalickou hořečnatou sloučeninou tak, aby reakce byla úplná nebo v podstatě úplná před tím, než se rozpouštědlo odstraní sušením vlhké

hmoty. Tato vlhká hmota se pak vysuší a vysušený materiál se pak může vylisovat na tablety nebo použít jako náplň pro tobolky s přidáním nebo bez přidání dalších vehikul.

- v) Quinapril nebo jeho adiční sůl s kyselinou a alkalická hořečnatá sloučenina se mohou smíchat s jinými vehikuly, například laktosou, v suchém stavu a potom se tato suchá směs může granulovat za mokra s roztokem, čímž se vytvoří zvlhčená hmota. Opět se musí použít dostatečné množství vhodného rozpouštědla a tato hmota se musí nechat vlhká po dostatečně dlouhou dobu, aby se umožnila reakce mezi quinaprilem nebo adiční solí s kyselinou a alkalickou hořečnatou sloučeninou tak, aby reakce byla úplná nebo v podstatě úplná před tím, než se rozpouštědlo odstraní sušením. Tato vlhká hmota se pak vysuší a vysušený materiál se pak může vylisovat na tablety nebo použít jako náplň pro tobolky s přidáním nebo bez přidání dalších vehikul.

Tomuto vynálezu bude dále porozuměno z následujících příkladů, které jsou zamýšleny jako ilustrativní, ale neomezující tento vynález.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Následující složky byly spolu míchány po dobu 30 minut:

hydrochlorid quinaprilu	10,0 g
hydroxid hořečnatý	10,0 g
povidon	28,77 g
voda	480 g
aceton	240 g
	760 g

V kapalné směsi se 10,0 g hydrochloridu quinaprilu nechá zreagovat s 1,23 g hydroxidu hořečnatého. Vyrobit se 9,47 g quinaprilu hořečnatého, 1,00 g chloridu hořečnatého a 0,76 g vody. Kapalina se pak zfiltruje, aby se odstranil nadbytek hydroxidu hořečnatého.

Materiálem rozpuštěným ve vodě a acetonu po zfiltrování byl tedy:

quinapril hořečnatý	9,47 g
chlorid hořečnatý	1,00 g
povidon	28,77 g
	39,24 g

Rozprašováním vysušený prášek tedy obsahoval quinapril hořečnatý v koncentraci 9,47 g z 39,24 g. Vzhledem k relativním molekulovým hmotnostem quinaprilu hořečnatého a quinaprilu je 9,47 g quinaprilu hořečnatého svojí aktivitou ekvivalentní 9,24 g quinaprilu. Aktivita prášku vysušeného rozprašováním vyjádřena jako ekvivalent quinaprilu byla tedy 9,24 g z 39,24 g.

Část prášku vysušeného rozprašováním byla smíchána s dalšími následujícími přísadami:

prášek vysušený rozprašováním	11,0 g
monohydrát laktosy	13,0 g
stearát hořečnatý	0,25 g
červený oxid železitý	0,7 g
koloidní oxid křemičitý	0,05 g
	25,0 g

Tato směs byla vylisována do tablet, z nichž každá měla hmotnost 50 mg. Každá tableta tedy obsahovala 22 mg prášku vysušeného rozprašováním, který tedy obsahoval 5,3 mg quinaprilu hořečnatého, ekvivalent asi 5,2 mg quinaprilu.

Příklady 2 až 4

Byly použity následující složky:

	příklad 2	příklad 3	příklad 4
hydrochlorid quinaprilu	5,42 g	5,42 g	5,42 g
hydroxid hořečnatý	5,42 g	5,42 g	5,42 g
bezvodá laktosa	37,16 g	37,16 g	37,16 g
voda	12,0 g	6,0 g	0 g
aceton	0 g	6,0 g	12,0 g
celkem	60,0 g	60,0 g	60,0 g
celkem bez rozpouštědel	48,0 g	48,0 g	48,0 g

Postup, podle kterého se postupovalo, byl následující. První tři složky se spolu smíchají. Potom se přidá rozpouštědlo (tj. voda a/nebo aceton, jak uvedeno) a opět se dobře promíchají. Zvlhčená hmota se nechá stát 30 minut a potom se před sušením opět promíchá, aby se zajistilo, že směs bude dostatečně vlhká po dobu dostatečně dlouhou pro to, aby byla umožněna reakce mezi hydrochloridem quinaprilu a hydroxidem hořečnatým tak, aby se reakce ukončila nebo v podstatě ukončila. Vlhká hmota se pak suší v peci při 60 °C po dobu čtyř hodin. Vysušený materiál se nechá projít sítem č. 20. Vyrobí se jemné granule.

U výsledných jemných granulí z každého z těchto příkladů se 1,0 g stearátu hořečnatého smíchá s 24 g těchto granulí a tato směs se vylisuje na tablety, z nichž každá má hmotnost 50 mg. Protože byla použita relativní množství různých složek a relativní molekulové hmotnosti, plyne z toho, že každá tableta každého z příkladů 2, 3 a 4 obsahovala asi 5,1 mg quinaprilu hořečnatého, což je ekvivalent asi 5,0 mg quinaprilu.

Stabilita

Tablety ze všech příkladů 1, 2, 3 a 4 byly testovány na stabilitu skladováním vzorků za zvýšené teploty 40 °C a zvýšené relativní vlhkosti 75 % čtyři dny. Potom byly vzorky testovány na degradační produkty pocházející z hydrolýzy a cyklizace.

Výsledky byly následující:

příklad č.:	1	2	3	4
cyklizační produkt:	0,80 %	0,46 %	0,50 %	1,62 %
hydrolyzační produkt:	1,48 %	6,02 %	4,49 %	4,67 %

Tato množství degradačních produktů a zvláště množství cyklizačního produktu jsou podstatně nižší než u tablet obsahující hydrochlorid quinaprilu, který ani nebyl převeden na quinapril hořečnatý ani nebyl stabilizován přidáním stabilizátoru.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob výroby pevného farmaceutického prostředku obsahujícího quinapril hořčnatý, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje stupeň zreagování quinaprilu nebo jeho adiční soli s kyselinou s alkalickou hořčnatou sloučeninou v přítomnosti rozpouštědla tak, aby se převedl všechny nebo v podstatě všechny quinapril nebo adiční sůl quinaprilu s kyselinou na quinapril hořčnatý.
2. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sestává ze stupňů:
 - i) přidání quinaprilu nebo jeho adiční soli s kyselinou a alkalické hořčnaté sloučeniny k rozpouštědlu a míchání v kapalném stavu,
 - ii) odpaření rozpouštědla, takže se získá vysušený materiál, a
 - iii) další zpracování vysušeného materiálu na pevný farmaceutický prostředek.
3. Způsob podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se před odpařením rozpouštědla kapalina zfiltruje, aby se odstranila nezreagovaná alkalická hořčnatá sloučenina.
4. Způsob podle nároku 2 nebo 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlo se odpaří sušením rozprašováním.
5. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sestává ze stupňů:
 - i) přidání quinaprilu nebo jeho adiční soli s kyselinou a alkalické hořčnaté sloučeniny k rozpouštědlu,
 - ii) použití výsledného roztoku nebo suspenze ke granulování za mokra dalších vehikul,
 - iii) vysušení této vlhké hmoty, takže se získá vysušená hmota, a
 - iv) další zpracování této vysušené hmoty na pevný farmaceutický prostředek.

6. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sestává ze stupňů:
- i) přidání alkalické hořčnaté sloučeniny k rozpouštědлу,
 - ii) použití výsledného roztoku nebo suspenze ke granulování za mokra směsi quinaprilu nebo jeho adiční soli s kyselinou a jednoho nebo více vehikul,
 - iii) vysušení této vlhké hmoty, takže se získá vysušený hmota, a
 - iv) další zpracování této vysušené hmoty na pevný farmaceutický prostředek.
-
7. Způsob podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že sestává ze stupňů:
- i) přidání quinaprilu nebo jeho adiční soli s kyselinou k rozpouštědлу,
 - ii) použití výsledného roztoku nebo suspenze ke granulování za mokra směsi alkalické hořčnaté sloučeniny a jednoho nebo více dalších vehikul,
 - iii) vysušení této vlhké hmoty, takže se získá vysušený hmota, a
 - iv) další zpracování této vysušené hmoty na pevný farmaceutický prostředek.
8. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlo obsahuje vodu.
9. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlo obsahuje organické rozpouštědlo.
10. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlo obsahuje vodu a organické rozpouštědlo.
11. Způsob podle nároku 9 nebo 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že organické rozpouštědlo znamená aceton.

12. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 11, vyznačující se tím, že quinapril nebo jeho adiční sůl s kyselinou znamená hydrochlorid quinaprilu.
 13. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 12, vyznačující se tím, že alkalická hořčnatá sloučenina znamená hydroxid hořčnatý, oxid hořčnatý nebo hořčnatou sůl slabé kyseliny.
 14. Způsob podle nároku 13, vyznačující se tím, že alkalická hořčnatá sloučenina znamená hydroxid hořčnatý.
-
15. Způsob podle nároku 13, vyznačující se tím, že alkalická hořčnatá sloučenina znamená uhličitán hořčnatý.
 16. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15, vyznačující se tím, že procento quinaprilu nebo adiční soli s kyselinou převedené na quinapril hořčnatý přesahuje asi 80 %.
 17. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15, vyznačující se tím, že procento quinaprilu nebo jeho adiční soli s kyselinou převedené na quinapril hořčnatý přesahuje 80 %.
 18. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15, vyznačující se tím, že procento quinaprilu nebo jeho adiční soli s kyselinou převedené na quinapril hořčnatý přesahuje 90 %.
 19. Způsob podle kteréhokoliv z nároků 1 až 15, vyznačující se tím, že procento quinaprilu nebo jeho adiční soli s kyselinou převedené na quinapril hořčnatý přesahuje 95 %.

20. Pevný farmaceutický prostředek obsahující quinapril hořečnatý, v y z n a č u -
j í c í s e t í m, že byl vyroben způsobem podle kteréhokoliv z nároků 1 až
19.

Zastupuje: *Kovář*